肾动脉狭窄血运重建当前研究热点及治疗现状

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0507

孟雅琪[1]，刘艳阳[1*]，田海萍[1]，李婷[2]

基金项目：:内蒙古自治区科技计划项目“单中心肾动脉狭窄患者流行病学研究及预后分析”（项目编号：202201283）。

1.010050 内蒙古自治区呼和浩特市，内蒙古医科大学附属医院心血管内科
2.012000 内蒙古自治区乌兰察布市，乌兰察布市中心医院
*通信作者：刘艳阳，主任医师，硕士生导师；E-mail:lyyyanyang@163.com

【摘要】肾动脉狭窄（RAS）为一侧或双侧肾动脉管腔直径减小，可引起肾血管性高血压、缺血性肾病、闪烁性肺水肿等多个系统病变，随诊断水平的提高受到重视。近年来对于 RAS 的治疗仍不甚明确，血运重建效果待考量，仍为相关学科研究热点。本文分析了血运重建在部分研究中效果欠佳原因、病变发生机制，归纳了近期对于血运重建的更新研究及该领域新兴辅助治疗，介绍了患者筛选的重要性，旨在为肾动脉血运重建术提供更多参考资料，为临床上患者的筛选及治疗有效性提供可研究方向。

【关键词】 肾动脉狭窄；经皮腔内肾血管成形术；经皮肾血管重建术；综述

Title: Current Research Hotspot And Treatment Status Of Revascularization Of Renal Artery Stenosis

MENG Yaqi[1], LIU Yanyang[1*],TIAN Haiping[1],LI Ting[2]
1.Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University，Hohhot 010050，China
2. Ulanqab City Centre Hospital,Ulanqab 012000,China
*Corresponding authors： LIU Yanyang，Chief physician，Master tutor；E-mail:lyyyanyang@163.com

【Abstract】Renal artery stenosis (RAS) refers to the reduction of lumen diameter of one or both renal arteries, which can cause multiple systemic lesions such as Renovascular Hypertension, ischemic nephropathy and Recurrent Flash Pulmonary Oedema. RAS has been attached importance with the improvement of diagnostic level. In recent years for the treatment of the RAS is still not very clear, the effect of revascularization is to be evaluated, which is still the hotspot subject area.This paper analyzes the less effective of renal artery revascularization in some study, and discuss the pathogenesis.Not just that,this paper summarizes the recent research of revascularization and auxiliary treatment of emerging in this field.And it introduces the importance of patient selection. All in all,the purpose of this study is to provide more reference for renal artery revascularization and provide research direction for clinical screening and therapeutic effectiveness.

【Key words】renal artery stenosis;percutaneous renal angioplasty;renal artery revascularization; Review

肾动脉狭窄（RAS）是继发性高血压的常见原因，由动脉粥样硬化（ARAS）、纤维肌性发育不良（FMD）、大动脉炎等引起，与原发性高血压相比，可影响全身多个脏器，甚至导致缺血性肾病，严重危害患者生活质量。近年来，RAS 如何治疗仍是讨论热点问题，既往多项随机对照研究[1]表明经皮腔内肾血管成形术（PTRA）+最佳药物治疗（BMT）与单独使用 BMT 相比未见明显额外的临床益处，甚至存在少数手术相关并发症，但其结果均受到样本选择不恰当、不充分，数据分析欠佳多种质疑。目前学者们逐渐将目光投向血运重建本身，探讨其在 RAS 中所显现出的作用、治疗效果评价及可发展的新兴领域。本文就近年来基于血运重建疗效欠佳原因、受益人群、改进方向做一综述，旨在为加强血运重建有效性，提升患者获益度提供理论依据。

1.肾动脉血运重建为何效果不佳？

1.1 炎症通路激活

炎症通路的激活在 ARAS 的发生发展中占据核心作用，RAS 致肾长期灌注不足有助于激活炎症信号和氧化应激，加速肾内损伤和纤维化，机制在于通过调节生长因子的产生和活性，致胶原沉积、基质积聚、血管纤维化、微血管消退和肾瘢痕形成。ARAS 作为一种持续进展性疾病，最初由血管狭窄致血流减少引起肾小球滤过率（GFR）下降、肾功能受损，随着病情进展，逐渐由活动性炎症的激活、氧化应激和间质纤维化相关的进行性损伤所取代，导致施

行 PTRA 改善血流后也无法逆转[2]。Eirin 等[3]研究发现，与正常者和原发性高血压（EH）相比，狭窄肾静脉(STK-RV)中炎症标志物 MCP-1、IL-6、IF-γ、TNF-α 和 sTNFR-1 的净释放较高，IL-10 水平较低，净释放量减少，两者均有统计学意义。Wang 等[4]观察到细胞周期阻滞标志物 TIMP-2 和 IGFBP7 高于在正常受试者或 EH 患者中观察到的水平，且 PTRA 后其炎症指标短暂下降后再次升高，Saad 等[5]也明确与 EH 相比，ARAS 患者的肾静脉中 NGAL、MCP-1 和 TNF-α 水平明显升高且这些因子水平在血运重建后 3 个月保持不变。我国学者[6]研究也发现 RAS 组患者静脉血中 IL-6 水平显著高于非 RAS 组患者，P=0.033，差异有统计学意义。这些观察结果表明，仅恢复血管通畅不能逆转肾小管间质损伤，PTRA 仅可以部分逆转肾脏缺氧，使肾血流量(RBF)部分恢复，但 ARAS 中炎性细胞因子和损伤生物标志物仍然升高，GFR 未能恢复，这些结果解释了 PTRA 在随机试验中的欠佳疗效，进一步支持为完善 PTRA 术后患者肾功能的恢复，加强治疗效果，需要改变肾内血管和炎症通路的想法。

1.2 血管重塑（肾微血管稀疏）

RAS 可诱导肾血管重塑，微血管(MV)稀疏，从而导致进行性肾损伤，血管重塑的特征是弹性和肌肉型动脉扩张，动脉壁厚度增加。在终末期肾病患者中，动脉重构和动脉僵硬增加是所有原因死亡的强有力的独立预测因素，更重要的是，是心血管死亡的独立预测因素[7]。微血管丢失所导致的组织缺氧，是炎症和纤维化的重要触发因素，多种机制相互影响，共同导致肾动脉的损伤[8]。

1.3 线粒体损伤

目前越来越多的证据表明线粒体损伤是 RAS 相关机制之一，RAS 所致肾脏缺血降低了线粒体密度并诱导了线粒体结构损伤，包括肿胀（面积增加）和嵴膜损失（基质密度降低），从而导致功能障碍[9]，研究发现肾线粒体密度与狭窄肾 GFR 直接相关，面积与缺血肾管周毛细血管数量呈负相关，ATP 的生成与肾小管间质纤维化呈负相关[10]，且伴随着肾动脉段的内皮依赖性舒张[11]，以上因素均可影响血运重建后的肾功能。Eirin 等研究发现线粒体和线粒体内膜心磷脂含量的恢复可减少细胞凋亡和氧化应激，并且可减轻狭窄后肾脏的微血管损失。后来的研究还证实肾血管性高血压（RVH）患者的尿 mtDNA 拷贝数升高，并与肾损伤和功能障碍的标志物相关[12]。再一次证明，线粒体功能障碍对 RAS 慢性肾损伤的重要性，并揭示了未来线粒体靶向疗法可能存在的独特潜力。因此，肾线粒体损伤可能在 RAS 诱导的肾损伤和功能障碍的发病机制中发挥重要作用，肾线粒体含量、形态和功能可能是 PTRA 后肾损伤和功能障碍的重要决定因素。

1.4 内皮功能障碍

肾动脉和微循环的内皮功能障碍是 RAS 肾损伤的重要决定因素。在动脉粥样硬化、心血管事件和心力衰竭的发生、进展和临床并发症中起关键作用。内皮功能障碍与 RAAS 系统激活相关，在炎症因子的参与下，血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)可作用于受体，促进内皮细胞增殖与凋亡[13]，损害内皮的完整性并促使内皮细胞早期肿胀和功能障碍，其特征是活性氧(ROS)和内皮微粒(EMPs)的释放以及补体和其他促炎介质的活化[14]，进而损害血管反应性、内皮屏障功能、血管生成能力、增殖能力和迁移特性，并削弱对炎症细胞浸润的保护，促进胆固醇和脂质在动脉壁内的积聚，逐渐损害肾脏灌注、过滤和肾小管功能，导致叠瓦式血管损伤，在进展为肾功能衰竭中起重要作用。

2. 肾动脉血运重建疗效究竟如何？

2.1 减少线粒体损伤，改善肾脏功能障碍

采用 PTRA 确保肾动脉通畅可能是一种有效的治疗方案，可以保护线粒体结构，并减轻狭窄肾脏的实质损伤和功能障碍。Farahani 等[10]培养了合并有代谢综合征（MetS）和 RAS 的猪作为研究对象（该两种疾病相结合，可放大狭窄猪肾中的线粒体损伤和肾功能障碍[15]）进行对比表明，PTRA 组能够增加同时存在 MetS 和 RAS 的猪狭窄后肾脏体积、RBF 和 GFR，并降低血清肌酐水平，减少线粒体损伤，增加线粒体含量，减弱肾小管细胞和线粒体肿胀，减少嵴重塑，并且可减轻狭窄后肾的肾小管损伤和肾小管间质纤维化，改善皮质微血管和肾小管周围毛细血管的密度，随后[16]的研究也证实了 PTRA 可减轻心肌线粒体结构损伤、改善心脏线粒体功能，进一步改善心肌细胞损伤、改善舒张功能，改善缺血性肾功能。这表明 PTRA 治疗后肾动脉通畅性的恢复改善了狭窄后肾脏的微血管结构，保留了线粒体形态和功能，一定程度上可缓解肾损伤，以上实验虽基于动物实验，且存在研究时间较短、种族差异相关偏倚，但仍可说明 PTRA 治疗可能对于未来肾功能的恢复，存在可观效果，值得进一步研究论证。

2.2 正确的患者选择，可提高临床获益

近年来，可受益患者的选择仍是 RAS 治疗的讨论热点。Zachrisson 等[17]以评估 ASTRAL 试验结果发布后，临床上对于 RAS 治疗想法的转变，分析 PTRA 治疗原发性 RAS 患者的临床效果，经研究随访发现，PTRA 对于患者的筛选更加严格，且治疗后主要并发症很少，仅发生在 1.8%的患者中，与治疗前相比，治疗后患者的平均收缩压($p<0.01$)、舒张压($p<0.01$)、抗高血压药物数量($p<0.01$)和抗高血压治疗指数($p<0.01$)显著降低，且可维持，在随访中患者肾功能没有持续恶化。Moutinho 等[18]研究也证明了 PTRA 的可行性，术后患者血压及肾功能有所改善，且肾功能的改善在肌酐较高的亚组(>2.0 mg/dl)中更为显著，但该项研究也说明，肾脏萎缩(<7 cm)、肾阻力指数 RI>0.7、实质

性疾病、终末期肾病不伴近期肾功能急性下降患者不建议施行血运重建。既往有研究也表明，恢复肾动脉通畅可能对高危患者具有重要的临床和潜在死亡率益处。近期，Reinhard 等[19]进行了一项针对高危 RAS 患者的前瞻性研究，发现 PTRA 后患者血压降低、抗高血压药物使用减少，GFR 增加，因心力衰竭/突发性肺水肿导致的新入院人数减少，蛋白尿显著减少。Saeed 等[20]的回顾性分析中发现在单侧 ARAS 患者中，PTRA 显著改善了狭窄肾脏的 eGFR，并降低了对侧非狭窄肾脏的滤过率。接受 PTRA 治疗的患者最大汇总数据集显示，术后 9 个月时收缩压和舒张压显著降低。部分个案报道[21]也明确 PTRA 对于 RAS 患者治疗的有效性，该患者治疗后肾功能显著改善，成功退出透析，并且术后 2 年一直保持血压稳定，无其他不良事件。以上实验均证实了 PTRA 的临床有效性，也进一步说明，选择具有适应症的患者可大大提高临床获益。

研究发现，全肾缺血(双侧 RAS 或具有单肾功能的 RAS）可能是一个特别适合行 PTRA 的领域，在全肾缺血和血清肌酐上升至少 1.5 mg/dL 的患者中观察到肾功能改善。Abboud 等[22]研究分析发现全肾缺血患者行 PTRA 后 1 年的收缩压和舒张压显著降低，接受双侧 PTRA 的患者血压下降更为明显；双侧 RAS 组血肌酐和降压药物显著降低（$P<0.05$），与单侧相比两者之间的相对差异具有高度显著性（$P<0.001$）。Vassallo 等[23]也发现血运重建可能对肾功能迅速恶化的 RAS 患者有益，尤其是存在严重双侧 RAS 或蛋白尿<1g/天的情况下，CORAL 事后研究也证实，与药物治疗组相比，CORAL 研究中基线 uACR <22.5 mg/g 的患者在支架组中发生的心血管、肾脏和死亡事件较少[24]。

与 ARAS 不同，FMD 患者更建议施行 PTRA，其临床效果已得到认可，我国国内一项研究[25]证实施行 PTRA 治疗的 105 例 FMD 患者疗效显著，血压明显改善，且无严重并发症。对复发的闪烁性肺水肿（FPO）患者[26]或顽固性高血压（RH）患者的 RAS 也建议进行血运重建[27]，双侧 RAS 患者的 FPO 进行积极的药物治疗通常会导致肾功能下降，并可能出现高钾血症，肾血运重建是首选治疗。目前 RH 中 RAS 占很大比例，24%的 RH 老年受试者(平均年龄 71 岁)患有严重的肾动脉疾病[28]，更值得早期发现、诊断及治疗。对于肾功能已严重受损的患者，目前也认为建议施行 PTRA，Kalra 等[29]发现其可以改善许多患有晚期慢性肾脏病（CKD）（4 期和 5 期 CKD）的 ARAS 患者的肾功能，提供显著的生存优势，超过 50%的晚期 CKD 患者在血运重建后表现出 eGFR 改善。正如 16 年专家共识，PTRA 适应症在于肾功能更差、血压升高明显或 FPO，更有可能通过 PTRA 改善肾功能和血压。

2.3 辅助手段的进步，提高患者筛查效果

卡托普利肾闪烁显像（CRS）阳性在预测高血压（62%和 100%）和肾脏（70%和 91%）获益方面具有中度敏感性和高度特异性。Stratigis 等[30]研究发现在经皮肾血管重建术（PRR）治疗后，阳性 CRS 是高血压和肾功能获益的唯一独立预测因子。在狭窄程度更大的患者中，其敏感性更高；在 ARAS≥60%的冠心病患者中，CRS 阳性提示应介入治疗，预示着良好的术后结果。相比之下，对于 CRS 阴性的患者，临床医生必须依靠临床判断和进一步的检查，包括更新的有前景的方法。然而，在 ARAS≥70%的情况下，阴性 CRS 非常敏感，因此无需进一步的侵入性调查或血运重建。术前 CRS 可准确预测术后结果，在 ARAS≥70%的患者中，该测试的灵敏度和特异性达到 100%。但该研究存在样本量小，对比组对比性不强，且基于伴心血管疾病的患者中进行的局限性，但其仍能为我们提供思路，为进一步探究可受益群体寻找方向。

RAS 的发生发展可影响全身多脏器，Nakajima 等[31]发现室间隔壁厚度(IVS)是行 PTRA 后心脏症状改善的最强独立预测因子，11.9 mm 的 IVS 最能预测心脏症状的改善，其敏感性 71.4%，特异性 75.5%，IVS 的增长可能意味着 ARAS 已处于晚期状态，施行 PRR 也无法明显改善心脏症状，该指标方便易得，具有无创性优点，可作为今后临床评估预后指标，但该研究样本相对较小，且为回顾性研究，不可避免存在偏倚，需要一项大型前瞻性研究来证实评估 ARAD 患者心脏功能的临床意义。

磁共振实质体积(PV)与同位素单肾肾小球滤过率(isoSKGFR)比值在预测行 PTRA 是否有益方面的敏感性为 64%，特异性 88%，PV：isoSK-GFR 可能有助于识别适合行 PRR 的患者，PV:isoSK-GFR 越高，该比率在确定结果时越具有特异性[32]，但敏感性适中。BOLD-MRI 髓质 R2*值（与脱氧血红蛋白水平正相关的磁弛豫率）是评估施行 PTRA 的严重 ARAS 患者肾功能分裂（SRF）是否改善的独立预测因子[33]，BOLD-MRI 是一种有效的、无创评估肾脏氧合的方法，对于肾脏髓质缺血和缺氧足够敏感[34]。心率变异性的预处理评估对于筛选 PTRA 治疗的理想候选者也很重要[35]，以上几方面均可用于术前评估，考量患者是否适宜采用 PRR，改善患者预后。

3. 肾动脉血运重建治疗前景如何？可如何改进？

目前研究表明，PTRA 可恢复肾脏血流，但通常对于恢复肾小球滤过炎症损伤受限，最佳药物治疗目前已得到公认，包括降压、抗血小板聚集、稳斑相关治疗，目前已积极在临床上使用，但为提高治疗有效性，提升 RAS 治愈率，需要从血运重建治疗中开发辅助疗法新兴观念。

3.1 低能量超声体外冲击波 (SW)

SW 疗法，其能量为用于碎石术的传统 SW 的 10%，是一种新型非侵入性干预措施，其改善狭窄肾的肾功能，是通过机械转导作用于近端肾小管细胞中血管生成因子[36]，改善其表达，减少微血管重塑和皮质缺氧，并减轻狭窄肾

脏中的髓质纤维化，恢复肾功能、氧合及微血管和肾小管间质的完整性。Chen 等[37]以猪为研究对象的实验中发现，在施行 PTRA 之前提供 3 周的低能量 SW 方案可以改善 PTRA 后猪狭窄肾动脉肾脏结构和功能，降低狭窄肾 GFR，恢复肾供血、减少炎性细胞浸润，该三项数值均明显优于单纯 PTRA 组，且与正常对照组无统计学差异，并且据研究 SW 并未对肾脏造成可检测到的损伤[36]，因此，在 PTRA 之前用 SW 进行预处理可能是改善 RAS 受试者肾功能的有效策略。但由于以上研究研究对象均为猪，与人类存在物种差异，故期待对于人肾血管疾病进行研究，以验证结果。

3.2 间充质干细胞(MSC)

MSC 治疗在实验性和人类 ARAS 中具有刺激血管生成、改变免疫功能、恢复组织氧合的作用。在临床前研究中，MSC 的给药已成为修复肾微循环、减轻炎症损伤和恢复肾功能的候选药物[38]。Saad 等[39]评估表明 ARAS 患者动脉内输注自体脂肪组织来源的 MSC 可在 3 个月后增加皮质灌注和 RBF，减少狭窄肾（STK）内的肾组织缺氧，且该方法安全、耐受性良好，未发现相关的不良事件。Abumoawad 等[40]也发现输注 MSC 后，缺氧程度、肾静脉炎性细胞因子和血管生成标志物、尿蛋白显著降低，平均收缩压显著下降，在高剂量 MSC 治疗的个体中，GFR 和血压的变化最大。这些数据强调了 MSC 在 PTCA 治疗中的潜在辅助作用，将 MSC 与血运重建相结合的进一步研究展示了在恢复血流以及改善肾微循环的潜力。当然，该方法需要通过临床研究进一步确定其疗效及可行性。值得一提的是，辅助 MSC 可增强 SW 的促血管生成作用，加强其改善肾微血管内皮功能、减轻肾缺氧的能力[41]，值得继续研究及推广。

3.3 线粒体保护剂与 ELP-VEGF

目前线粒体损伤与 RAS 发生机制的相关性已受到关注，PTRA 对于线粒体有效性也在研究中得以证明，但使用针对线粒体的特殊治疗可能进一步加强 PTRA 疗效。需要注意的是，除肾脏本身的损伤之外，介入治疗后肾脏缺血再灌注损伤也会带来不利影响，线粒体保护策略可能会减轻 RAS 诱导的血管损伤[11]，减少血管重建时的氧化应激损伤，Eirin 等[42]发现在猪 ARAS 狭窄肾动脉血运重建期间输注 Bendavia（一种作用于线粒体的新药）可减少急性肾损伤和随后的微血管稀疏和肾重塑，从而改善血运重建结果。近期的研究再次证明 PTRA 期间的辅助线粒体保护药物 ELAM 可改善 PTRA 后的血压和肾功能，并且该研究发现 PTRA 可导致尿 mtDNA 急性升高，可能由于再灌注损伤导致肾线粒体损伤，也解释了随机对照研究中血运重建肾功能恢复疗效差的原因[43]。

Guise 等[44]发现与单独使用 PTRA 相比，联合 ELP-VEGF 可改善 RBF、GFR、血肌酐、不对称二甲基精氨酸（ADMA）和白蛋白尿，可能与肾血管生成信号的恢复和纤维化活性减弱相关，肾小球硬化和肾小管间质纤维显著减少，均有统计学意义[45]，此项发现改善了单独 PTRA 无法抵消的 MV 稀疏和纤维化活性。

4. 小结

综上所述，目前 RTRA 治疗具有前景，对于 RAS 存在一定的疗效，绝不是无明显益处的有创治疗，目前对于 PTRA 的探索正如火如荼地进行着，对于肾血管血运重建的前瞻性及回顾性实验更是成为近年的热点方向，在未找到其他治疗效果更有效的方案之前，不应仅止步于单纯药物治疗。RAS 患者的临床表现多种多样，在临床上更应仔细甄别，为其预后保驾护航，对于血运重建我们有望从多个途径入手，增强其有效率，改善其在临床上的应用范围，积极筛选可受益患者人群，提高 RAS 的防治。

但目前国内外诸多研究仍处于细胞、动物领域水平，缺少多中心、前瞻性的随机对照研究，实验中对于患者的选入仍是难题之一，值得相关领域继续研究探讨；对于新兴发展技术的推广及应用，更需要各个专科领域的认知及重视，在临床上进行真正的探讨实验，早一步为患者所认知。

作者贡献：孟雅琪负责文章的构思与设计，文献收集整理、撰写论文；田海萍、李婷负责文章的资料收集与整理；刘艳阳负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略：检索 PubMed、SCI-hub、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献服务系统。检索时间从建库至 2022-04-08。中文检索词使用“肾动脉狭窄”“经皮腔内肾血管成形术”“经皮肾血管重建术”“炎性因子”“线粒体保护”“内皮功能障碍”“间充质干细胞”，英文检索词使用“renal artery stenosis”“percutaneous renal angioplasty”“renal artery revascularization”“mitochondrial damage”“Endothelium structure”“Atherosclerotic Renal Artery Stenosis”“Mesenchymal Stromal Cell”根据各数据库检索方式不同，采用联合检索，文献纳入标准：关于肾动脉狭窄血运重建术治疗的相关论文，包括临床研究、基础研究及文献分析。文献排除标准：1.数据记录不详细、论点论据不充分；2.文献年代久远、文献质量差；3.无法获取全文，重复发表的文章。

5. 参考文献

[1] Zeller T, Krankenberg H, Erglis A, et al; A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with

hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) - one-year results of a pre-maturely terminated study. Trials. 2017 Aug 14;18(1):380. DOI: 10.1186/s13063-017-2126-x.
[2]Abumoawad A, Saad A, Ferguson CM, et al. Tissue hypoxia, inflammation, and loss of glomerular filtration rate in human atherosclerotic renovascular disease. Kidney Int. 2019 Apr;95(4):948-957. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.039.
[3]Eirin A, Gloviczki ML, Tang H, et al. Inflammatory and injury signals released from the post-stenotic human kidney. Eur Heart J. 2013 Feb;34(7):540-548a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs197.
[4]Wang W, Saad A, Herrmann SM, et al. Changes in inflammatory biomarkers after renal revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. Nephrol Dial Transplant. 2016 Sep;31(9):1437-43. DOI: 10.1093/ndt/gfv448.
[5]Saad A, Herrmann SM, Crane J, et al. Stent revascularization restores cortical blood flow and reverses tissue hypoxia in atherosclerotic renal artery stenosis but fails to reverse inflammatory pathways or glomerular filtration rate. Circ Cardiovasc Interv. 2013 Aug;6(4):428-35. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000219.
[6]郑斌,吴铮,李文铮.合并肾动脉狭窄的高血压病患者血炎性因子水平的变化及意义[J].中国介入心脏病学杂志,2019,27(03):167-173.DOI：10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2019. 03. 008.
[7]Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. Nat Rev Cardiol. 2018 Feb;15(2):97-105. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.155.
[8]Sun D, Eirin A, Ebrahimi B, et al. Early atherosclerosis aggravates renal microvascular loss and fibrosis in swine renal artery stenosis. J Am Soc Hypertens. 2016 Apr;10(4):325-35. DOI: 10.1016/j.jash.2016.01.019.
[9]Nargesi AA, Zhu XY, Conley SM, et al. Renovascular disease induces mitochondrial damage in swine scattered tubular cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Nov 1;317(5):F1142-F1153. DOI: 10.1152/ajprenal.00276.2019.
[10]Farahani RA, Afarideh M, Zhu XY, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty attenuates poststenotic kidney mitochondrial damage in pigs with renal artery stenosis and metabolic syndrome. J Cell Physiol. 2021 May;236(5):4036-4049. DOI: 10.1002/jcp.30146.
[11]Nargesi AA, Zhu XY, Saadiq IM, et al. Experimental Renovascular Disease Induces Endothelial Cell Mitochondrial Damage and Impairs Endothelium-Dependent Relaxation of Renal Artery Segments. Am J Hypertens. 2020 Aug 4;33(8):765-774. DOI: 10.1093/ajh/hpaa047.
[12]Eirin A, Saad A, Tang H, et al. Urinary Mitochondrial DNA Copy Number Identifies Chronic Renal Injury in Hypertensive Patients. Hypertension. 2016 Aug;68(2):401-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07849.
[13]张城林,何蕾,王力,等.内皮功能障碍的发生机制[J/OL].中国科学:生命科学:1-8[2022-04-07].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5840.Q.20220314.1818.008.html.
[14]Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. Nat Rev Nephrol. 2019 Feb;15(2):87-108. DOI: 10.1038/s41581-018-0098-z.
[15]Nargesi AA, Zhang L, Tang H, et al. Coexisting renal artery stenosis and metabolic syndrome magnifies mitochondrial damage, aggravating poststenotic kidney injury in pigs. J Hypertens. 2019 Oct;37(10):2061-2073. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002129.
[16]Farahani RA, Yu S, Ferguson CM, et al. Renal Revascularization Attenuates Myocardial Mitochondrial Damage and Improves Diastolic Function in Pigs with Metabolic Syndrome and Renovascular Hypertension. J Cardiovasc Transl Res. 2022 Feb;15(1):15-26. DOI: 10.1007/s12265-021-10155-3.
[17]Zachrisson K, Krupic F, Svensson M, et al. Results of renal artery revascularization in the post-ASTRAL era with 4 years mean follow-up. Blood Press. 2020 Oct;29(5):285-290. DOI: 10.1080/08037051.2020.1756740.
[18]Moutinho M, Pedro LM, Fernandes RFE, et al. Is stenting for atherosclerotic renal stenosis an effective technique? Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2019 Dec;38(12):859-867. DOI: 10.1016/j.repc.2019.06.006.
[19]Reinhard M, Schousboe K, Andersen UB, et al. Renal Artery Stenting in Consecutive High-Risk Patients With Atherosclerotic Renovascular Disease: A Prospective 2-Center Cohort Study. Journal of the American Heart Association. 2022 Mar 24:e024421. DOI: 10.1161/JAHA.121.024421.

[20]Saeed A, Fortuna EN, Jensen G. Split renal function in patients with unilateral atherosclerotic renal artery stenosis-effect of renal angioplasty. Clin Kidney J. 2017 Aug;10(4):496-502. DOI: 10.1093/ckj/sfx052.
[21]Takahashi W, Morita T, Tanaka K, et al. Determinant role of renal artery stenting in recovery from acute worsening of atherosclerotic renal failure. J Cardiol Cases. 2020 Dec 30;24(2):49-51. DOI: 10.1016/j.jccase.2020.12.011.
[22]Abboud J, Römer A, Kasper W, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty of global kidney ischemia improves renal function and blood pressure. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jan 30;27:100475. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100475.
[23]Vassallo D, Ritchie J, Green D, et al. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features. Nephrol Dial Transplant. 2018 Mar 1;33(3):497-506. DOI: 10.1093/ndt/gfx025.
[24]Murphy TP, Cooper CJ, Pencina KM, et al. Relationship of Albuminuria and Renal Artery Stent Outcomes: Results From the CORAL Randomized Clinical Trial (Cardiovascular Outcomes With Renal Artery Lesions). Hypertension. 2016 Nov;68(5):1145-1152. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07744.
[25]Chen Y, Dong H, Jiang X, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with selective stenting for the treatment of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: 18 years' experience from the China Center for Cardiovascular Disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Feb;95 Suppl 1:641-647. DOI: 10.1002/ccd.28679.
[26]Gil Llopis C, Valls Serral A, Beltrán Catalán S. Síndrome de Pickering: insuficiencia cardiaca aguda con un actor inesperado [Pickering syndrome: acute heart failure with an unexpected actor]. Hipertens Riesgo Vasc. 2021 Oct-Dec;38(4):197-200. DOI: 10.1016/j.hipert.2021.05.002.
[27]Kim Y, Lee SH. Pickering syndrome: renal artery stenosis and recurrent flash pulmonary oedema. QJM. 2020 Jun 1;113(6):423-424. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa013.
[28]Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al; Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018 Nov;72(5):e53-e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
[29]Kalra PA, Chrysochou C, Green D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2010 Jan 1;75(1):1-10. DOI: 10.1002/ccd.22290.
[30]Stratigis S, Stylianou K, Kyriazis PP, et al. Renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis identified in patients with coronary artery disease: Does captopril renal scintigraphy predict outcomes? J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Feb;20(2):373-381. DOI: 10.1111/jch.13160.
[31]Nakajima Y, Kawarada O, Higashimori A, et al. Predictors of cardiac benefits of renal artery stenting from a multicentre retrospective registry. Heart Asia. 2017 Sep 14;9(2):e010934. DOI: 10.1136/heartasia-2017-010934.
[32]Chrysochou C, Green D, Ritchie J, et al. Kidney volume to GFR ratio predicts functional improvement after revascularization in atheromatous renal artery stenosis. PLoS One. 2017 Jun 8;12(6):e0177178. DOI: 10.1371/journal.pone.0177178.
[33]Lin Z, Zhang B, Lin L, et al. Prediction of Split Renal Function Improvement After Renal Artery Stenting by Blood Oxygen Level-Dependent Magnetic Resonance Imaging. Front Cardiovasc Med. 2022 Feb 28;9:793777. DOI: 10.3389/fcvm.2022.793777.
[34]Zhao L, Li G, Meng F, et al. Cortical and medullary oxygenation evaluation of kidneys with renal artery stenosis by BOLD-MRI. PLoS One. 2022 Mar 10;17(3):e0264630. DOI: 10.1371/journal.pone.0264630.
[35]Iwashima Y, Kusunoki H, Taniyama A, et al. Impact of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty on Autonomic Nervous System and Natriuresis in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis. J Am Heart Assoc. 2022 Mar 15;11(6):e023655. DOI: 10.1161/JAHA.121.023655.
[36]Zhang X, Krier JD, Amador Carrascal C, et al. Low-Energy Shockwave Therapy Improves Ischemic Kidney Microcirculation. J Am Soc Nephrol. 2016 Dec;27(12):3715-3724. DOI: 10.1681/ASN.2015060704.

[37]Chen XJ, Zhang X, Jiang K, et al. Improved renal outcomes after revascularization of the stenotic renal artery in pigs by prior treatment with low-energy extracorporeal shockwave therapy. J Hypertens. 2019 Oct;37(10):2074-2082.DOI: 10.1097/HJH.0000000000002158.
[38]Perico N, Casiraghi F, Remuzzi G. Clinical Translation of Mesenchymal Stromal Cell Therapies in Nephrology. J Am Soc Nephrol. 2018 Feb;29(2):362-375. DOI: 10.1681/ASN.2017070781.
[39]Saad A, Dietz AB, Herrmann SMS, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Increase Cortical Perfusion in Renovascular Disease. J Am Soc Nephrol. 2017 Sep;28(9):2777-2785. DOI: 10.1681/ASN.2017020151.
[40]Abumoawad A, Saad A, Ferguson CM, et al. In a Phase 1a escalating clinical trial, autologous mesenchymal stem cell infusion for renovascular disease increases blood flow and the glomerular filtration rate while reducing inflammatory biomarkers and blood pressure. Kidney Int. 2020 Apr;97(4):793-804. DOI: 10.1016/j.kint.2019.11.022.
[41]Chen XJ, Zhang X, Jiang K,et al. Adjunctive mesenchymal stem/stromal cells augment microvascular function in poststenotic kidneys treated with low-energy shockwave therapy. J Cell Physiol. 2020 Dec;235(12):9806-9818. DOI: 10.1002/jcp.29794.
[42]Eirin A, Li Z, Zhang X,et al. A mitochondrial permeability transition pore inhibitor improves renal outcomes after revascularization in experimental atherosclerotic renal artery stenosis. Hypertension. 2012 Nov;60(5):1242-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199919.
[43]Eirin A, Herrmann SM, Saad A, et al. Urinary mitochondrial DNA copy number identifies renal mitochondrial injury in renovascular hypertensive patients undergoing renal revascularization: A Pilot Study. Acta Physiol (Oxf). 2019 Jul;226(3):e13267.DOI: 10.1111/apha.13267.
[44]Guise E, Engel JE, Williams ML, et al. Biopolymer-delivered vascular endothelial growth factor improves renal outcomes following revascularization. Am J Physiol Renal Physiol. 2019 May 1;316(5):F1016-F1025.DOI: 10.1152/ajprenal.00607.2018.
[45]Engel JE, Williams ML, Williams E, et al. Recovery of Renal Function following Kidney-Specific VEGF Therapy in Experimental Renovascular Disease. Am J Nephrol. 2020;51(11):891-902. DOI: 10.1159/000511260.